

9490-P16

PCT/FR 2004 / 001637



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

REÇU 04 OCT. 2004

OMPI PCT

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03291601.7

DOCUMENT DE PRIORITE

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Not a Photocopy

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk



Anmeldung Nr:
Application no.: 03291601.7
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 30.06.03
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Les Laboratoires Servier
12, Place de La Défense
92415 Courbevoie Cedex
FRANCE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Nouveau procédé de synthèse du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

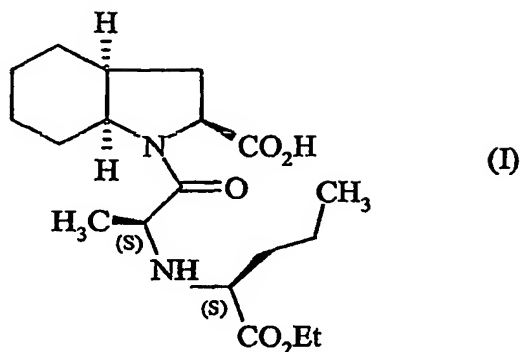
Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

C07D209/00

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL
PT RO SE SI SK TR LI

La présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du perindopril de formule (I) :



et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5 Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel de tert-butylamine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir
10 la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

15 Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse industrielle performant, facilement transposable à l'échelle industrielle, conduisant au perindopril avec un bon rendement et une excellente pureté, à partir de matières premières bon marché.

Le brevet EP 0 308 341 décrit la synthèse industrielle du perindopril par couplage de type
20 peptidique de l'ester benzylique de l'acide (2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-octahydroindole 2-carboxylique

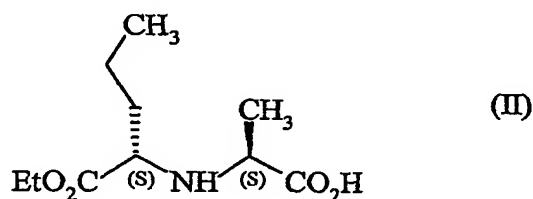
avec l'ester éthylique de la N-[(S)-1-carboxybutyl]-(S)-alanine, suivie de la déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle par hydrogénation catalytique.

Ce procédé présente l'avantage de conduire au perindopril avec un bon rendement, à partir de matières premières dont la synthèse industrielle est décrite.

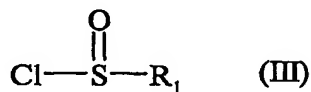
- 5 Il présente cependant aussi des inconvénients liés à l'utilisation du dicyclohexylcarbodiimide dans l'étape de couplage : formation d'impuretés de couplage, ainsi que de dicyclohexylurée, un sous-produit difficile à éliminer.

La Demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse industrielle du perindopril, qui évite la formation de ces produits secondaires.

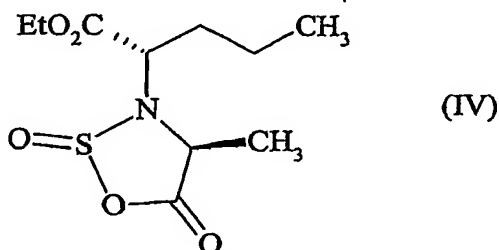
- 10 Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du perindopril, et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce que l'on met en réaction le composé de formule (II) :



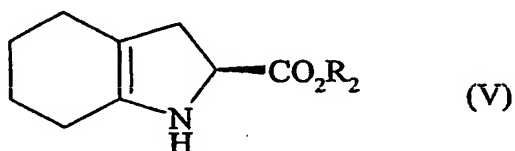
avec un composé de formule (III) :



dans laquelle R₁ représente un groupement imidazolyle, benzimidazolyle ou tétrazolyle, pour conduire au composé de formule (IV) :

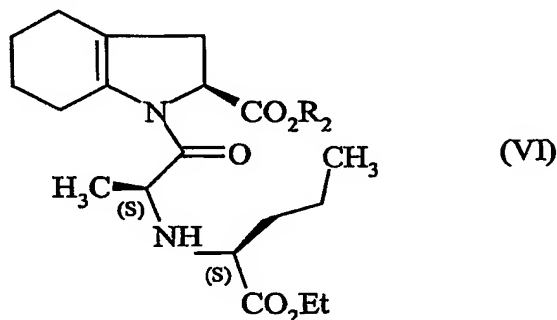


que l'on met en réaction avec un composé de formule (V) :



dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupement benzyle ou alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

5 ou son sel d'addition à un acide minéral ou organique,
pour conduire après isolement au composé de formule (VI) :



dans laquelle R_2 est tel que défini précédemment,

10 que l'on hydrogène en présence d'un catalyseur tel que, par exemple, le palladium, le platine, le rhodium ou le nickel,

sous une pression d'hydrogène comprise entre 1 et 30 bars, de préférence entre 1 et 10 bars, pour conduire, après déprotection de la fonction acide le cas échéant, au perindopril de formule (I), que l'on transforme, si on le souhaite, en un sel pharmaceutiquement acceptable tel que le sel de tert-butylamine.

15 L'exemple ci-dessous illustre l'invention, mais ne la limite en aucune façon.

EXEMPLE : Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

Stade A : (2S)-2-[(4S)-4-Méthyl-2-oxydo-5-oxo-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl]-pentanoate d'éthyle

Dans un réacteur, placer 200 g de N-[(S)-carbéthoxy-1-butyl]-(S)-alanine et 1,5 l de dichlorométhane, puis ajouter à 0°C 325 g de chlorure de 1H-imidazole-1-sulfinyle.

Ramener ensuite le milieu réactionnel à température ambiante, puis, après 1 heure d'agitation, filtrer le précipité formé. Le filtrat obtenu est évaporé à sec, pour conduire au produit attendu sous la forme d'une huile.

Stade B : Acide (2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylique

Dans un réacteur, placer 200 g d'acide (2S)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylique et 1,5 l de dichlorométhane, puis 180 ml de triéthylamine.

Ajouter ensuite lentement une solution de 315 g du composé obtenu au stade précédent dans 500 ml de dichlorométhane, puis agiter 1 heure supplémentaire à température ambiante.

Après addition d'eau, le mélange réactionnel est ensuite refroidi à 15°C et le pH est amené à 4,2 par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 2N. Après extraction, les phases organiques sont lavées puis évaporées pour conduire au produit attendu.

Stade C : Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

Dans un hydrogénateur, placer 200 g du composé obtenu dans le stade précédent, en solution dans l'acide acétique, puis 5 g de Pt/C à 10 %. Hydrogéner sous pression de 5 bars à température ambiante, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène.

Eliminer le catalyseur par filtration, puis refroidir entre 0 et 5°C et récolter le solide obtenu par filtration. Laver le gâteau et le sécher jusqu'à poids constant.

Stade D : Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

5

Le lyophilisat obtenu dans le stade précédent (200 g) est mis en solution dans 2,8 l d'acétate d'éthyle, puis 40 g de tert-butylamine et 0,4 l d'acétate d'éthyle sont ajoutés.

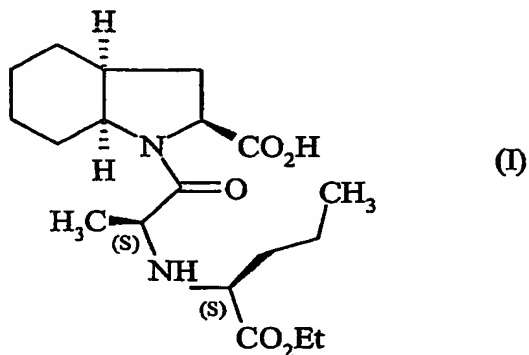
La suspension obtenue est ensuite portée au reflux jusqu'à dissolution totale, puis la solution obtenue est filtrée à chaud et refroidie sous agitation jusqu'à une température de 15-20°C.

10

Le précipité obtenu est alors filtré, réempâté à l'acétate d'éthyle, séché puis broyé pour conduire au produit attendu avec un rendement de 95 %.

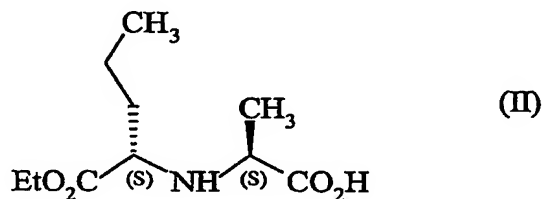
REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse industrielle des composés de formule (I) :



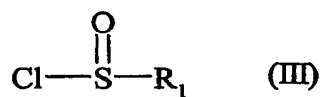
et de ses sels pharmaceutiquement acceptables,

caractérisé en ce que l'on met en réaction le composé de formule (II) :

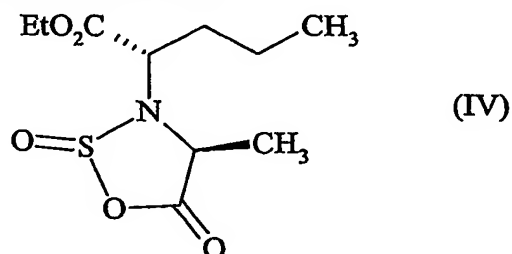


5

avec un composé de formule (III) :

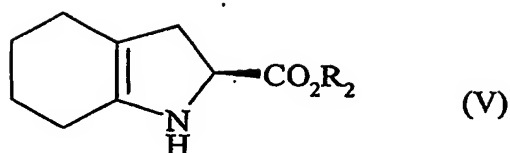


dans laquelle R₁ représente un groupement imidazolyle, benzimidazolyle ou tétrazolyle, pour conduire au composé de formule (IV) :



10

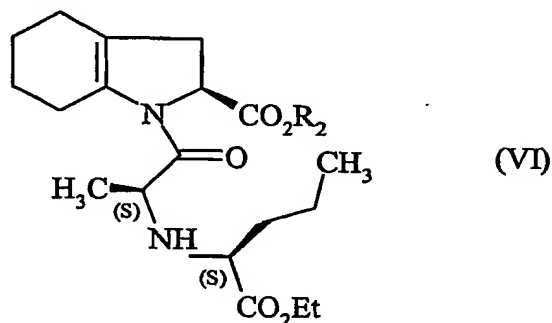
que l'on met en réaction avec un composé de formule (V) :



dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupement benzyle ou alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

ou son sel d'addition à un acide minéral ou organique,

5 pour conduire après isolement au composé de formule (VI) :



dans laquelle R_2 est tel que défini précédemment,

que l'on hydrogène en présence d'un catalyseur tel que, par exemple, le palladium, le platine, le rhodium ou le nickel,

10 sous une pression d'hydrogène comprise entre 1 et 30 bars, pour conduire, après déprotection de la fonction acide le cas échéant, au perindopril de formule (I), que l'on transforme, si on le souhaite, en un sel pharmaceutiquement acceptable tel que le sel de tert-butylamine.

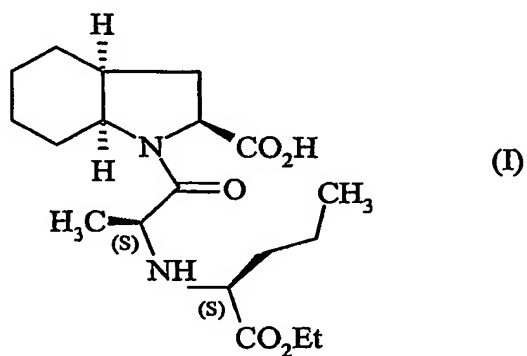
15 2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que la pression d'hydrogène de la réaction d'hydrogénation est comprise entre 1 et 10 bars.

3. Procédé de synthèse selon la revendication 1 du perindopril sous sa forme de sel de tert-butylamine.

ABREGE

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DU PERINDOPRIL
ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES**

Procédé de synthèse industrielle du perindopril de formule (I) :



et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.